



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 26 620 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 L 27/56
A 61 F 2/00
A 61 F 2/10

⑳ Aktenzeichen: 100 26 620.7
㉔ Anmeldetag: 29. 5. 2000
㉕ Offenlegungstag: 7. 3. 2002

DE 100 26 620 A 1

⑦① Anmelder:
Quelle, Gerhard, 69483 Wald-Michelbach, DE

⑥① Zusatz in: 101 26 246.9

⑦② Erfinder:
Antrag auf Teilnichtnennung
Quelle, Gerhard, 69483 Wald-Michelbach, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE	197 01 912 C1
DE	39 41 023 C2
DE	199 62 090 A1
DE	198 05 673 A1
DE	38 41 401 A1
DE	38 31 265 A1
DE	38 26 915 A1
DE	34 45 711 A1
US	55 71 182 A
US	55 22 894 A
US	54 92 697 A
US	52 58 028 A
EP	06 48 480 A2
EP	02 51 695 A2
WO	98 56 431 A1
WO	98 44 965 A1
WO	86 03 671 A1
WO	00 13 717 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Poröse Implantate und Partikel
⑤⑦ Die Erfindung betrifft poröse Partikel und Mikrosphären und ihre Anwendung in der Technik und Medizin.

BEST AVAILABLE COPY

DE 100 26 620 A 1

Beschreibung

[0001] Partikel für technische Anwendung oder zum Gebrauch als medizinische Implantate waren bisher überwiegend kompakte, unregelmäßig geformte Partikel oder runde Mikrosphären von nur geringer Porosität, die jedoch keinen inneren Hohlraum oder Vertiefungen enthalten.

[0002] Diese kompakten Partikel oder Mikrosphären neigen zur Sedimentation in niedrigviskosen Lösungen und sogar in hochviskosen Lösungen, entweder wegen des Mangels an Porosität oder weil kein innerer Hohlraum vorhanden ist oder zufolge einer spezifischen Dichte von mehr als 1,0.

[0003] Die Produkterfindung der Partikel oder Mikrosphären – beide Bezeichnungen werden in der folgenden Beschreibung gewöhnlich im selben Sinn benutzt – welche durch die Porosität des Körpers oder der Hülle und/oder mindestens einen inneren Hohlraum gekennzeichnet sind, gestattet die Verwendung wässriger Lösungen oder nicht wässriger Lösungen als Depot oder Transportvehikel ohne oder mit bedeutend reduzierter Konzentration viskoser Komponenten, wie polymere Polysaccharide oder Proteine, mit keiner oder sehr geringer Sedimentation oder Migration.

[0004] Die Produkterfindung, ausgestattet mit funktionellen chemischen Gruppen an der Oberfläche und der inneren porösen Struktur oder am inneren Hohlraum, gestattet spezielle vernetzte und nicht vernetzte matrixformende Eigenschaften entweder in der Depotflüssigkeit oder der Transportflüssigkeit oder am Ort der Anwendung.

[0005] Einige Beispiele für die Vorteile sind die verbesserte Bildung von Bindegewebe, verbesserte Migration von Bindegewebszellen in das Implantat oder verbesserte Überlebensraten von Bindegewebszellen.

[0006] Die Poren und inneren Hohlräume der Partikel und Mikrosphären können mit einer aktiven Verbindungen beladen sein. Dies erweitert das Feld der Anwendung von nicht-aktiven Implantaten zu aktiven Implantaten. Solche Implantate können mehr als einen Wirkstoff mit radioaktiven oder nichtradioaktiven Eigenschaften enthalten. Zum Beispiel könnte der erste Wirkstoff in die Transportflüssigkeit, der zweite Wirkstoff in die poröse Hülle, der dritte Wirkstoff in einen oder mehrere innere Hohlräume platziert werden.

[0007] Ein weiteres Beispiel der multifaktoriellen Anwendungsmöglichkeit ist die Oberfläche der Partikel mit reaktionsfähigen Stellen auszurüsten, die besonders mit Tumorzellen und -geweben reagieren und sich spezifisch anlagern. Nach der Anbindung wird der Antitumorstoff freigesetzt oder die Antitumorstoffwirkung wird eingeleitet.

[0008] Beispiele von aktivem oder reaktivem Material, das außerhalb oder innerhalb der erfundenen Partikel geladen werden können, sind: Zellen, Stammzellen, immunreaktive Zellen und Komponenten oder Epitope, Enzyme, Proteine, Peptide, Viren, Virusbestandteile, Mikroorganismen und ihre Bestandteile, DNA, RNA, Vektoren, Wachstumsfaktoren, Wachstumsinhibitoren, antivirale-, antimikrobielle-, radioaktive Komponenten der Alpha-, Beta- oder Gammastrahlung, Sensibilisierer oder Reagenzien, ausgelöst, freigegeben oder aktiviert durch verschiedene Arten externer oder interner Mittel, wie chemische oder biologische Reaktionen, physikalischer Druck, Schall, Ultraschall, elektromagnetische Felder oder ionisierende Strahlung.

[0009] Solche Kombinationen ergeben zum Beispiel verbesserte medizinische, biochemische oder analytische Wirkungen, oder die immunologische Reaktion ist eindeutiger ausgerichtet, oder Gewebe-, Organ-, oder zelluläre Immuntoleranz wird verbessert, wie im Fall von Organtransplantationen oder degenerativen Autoimmunkrankheiten.

[0010] Durch den Gebrauch innerer Hohlräume, mit oder

ohne Vertiefungen auf der äußeren Oberfläche der Partikel oder Mikrosphären, mit oder ohne Verbindungskanäle durch die nicht poröse oder auch die poröse Hülle, stellt die Produkterfindung ein passendes Depot oder ein passendes Transportmittel und schützendes Vehikel dar, für einfache oder komplexe implantierbare Sensoren, Mikrosensoren, die biochemische und andere Parameter messen können, Halbleitervorrichtungen, CPUs, Bioreaktor-Systeme, Mikromaschinen, Signalgeber, Signalgeber, Signalempfänger, Energieproduzierende bzw. -spendende Einrichtungen u. ä., zur Anwendung in menschlichen, tierischen oder pflanzlichen Organismen, Mikroorganismen, extrazellulär und intrazellulär, z. B. Mitochondrien, Nukleus, Ribosomen, endoplasmatisches Reticulum, für technische, medizinische, terrestrische, maritime, atmosphärische und Weltraum Anwendungen.

[0011] Die Partikelerfindung kann ebenfalls als zwei- oder dreidimensionaler Träger und Speicher von nichtholographischen und holographischen Informationen genutzt werden, ob digitalisiert oder nichtdigitalisiert. In Kombination mit passender Depot-Flüssigkeit, Gel oder Matrix, oder angewandtem Vakuum, kann die Haltbarkeit der Informationen kontrolliert oder verbessert werden.

[0012] Die vier Größenkategorien in Bezug auf die äußeren Abmessungen der Partikel dieser Erfindung sind wie folgt: 1. kleiner als 0,1 Mikrometer, 2. 0,1–30 Mikrometer, 3. 30–1000 Mikrometer, 4. 1,0 mm–100 mm

[0013] Das Volumen des inneren Hohlraums der Partikel kann 0,001% bis 99,9% des Gesamtvolumens des Partikels oder der Mikrosphären betragen.

[0014] Typische aber nicht ausschließliche Beispiele für die Art des verwendeten Materials für die erfundenen Partikel sind: Organische oder anorganische Polymere oder Copolymere, organische oder anorganische Materialien, Metall, aufgereinigte Zytoskelette einzelliger Algen und anderer Organismen, Materialien mit einer Dichte von 1,0 oder kleiner oder größer als 1,0.

[0015] Die unterschiedlichen Anwendungsarten, abhängig von der Partikelgröße, den beabsichtigten Wirkungen und Anwendungswecken, können z. B. variieren von Injektion, Inhalation, Sprühen, Schlucken, Trinken, chirurgische oder nichtchirurgische Implantation bzw. Injektion, bis hin zum Tragen an der Körperaußenseite oder in Körpernähe.

[0016] Diese Erfindung bezieht sich auch auf biokompatible Produktzusammensetzungen für (Weichteil-)Gewebevergrößerung, für menschliche oder veterinärmedizinische Anwendungen. Einige wenige Beispiele für die menschliche und veterinärmedizinische Anwendung sind: Plastische-/ästhetische und Wiederherstellungs-Chirurgie, (Stress-) Inkontinenz, vesico-urethraler Reflux, Inkontinenz, gastroenterologische Reflux Erkrankungen, Stimmritzenchirurgie und Stimmritzenlähmung, wobei die Produktanwendung jedoch nicht auf die oben genannten Beispiele beschränkt ist. Das Produkt wird hauptsächlich durch Injektion dem Gewebe zugeführt, in Verbindung mit einer biokompatiblen Transportflüssigkeit, die einen positiven Effekt auf den Partikeltransport, die Zuführung und Einlagerung nach der Zuführung hat.

[0017] Der Ort oder die Stelle der Einlagerung für die Partikel kann intradermal, subdermal, subkutan, unter die Schleimhaut, der intramuskulär erfolgen, ist aber nicht auf obengenannten Gewebe beschränkt. Die Form der Partikel, ungeachtet der Oberflächenstruktur kann rund, sphärisch oder unregelmäßig sein; die Partikel enthalten einen Hohlraum und haben eine poröse oder nicht poröse Hülle. Die Partikel, als solche, können ebenso semi-permeable und/oder poröse Charakteristika besitzen.

[0018] Das Produktmaterial kann aus natürlichem oder

synthetischem Material bestehen, wenn ein solches Produkt einen Hohlraum innerhalb der regelmäßigen oder unregelmäßigen geformten Partikelumhüllung aufweist.

[0019] Für Produkte die keinen Hohlraum innerhalb des Partikels aufweisen, ist dieses Patent beschränkt auf Partikel, die semi-permeable und/oder poröse Kanäle aufweisen, falls solche Partikel aus biokompatiblen Materialien, wie organische Kunststoffe, Glas, Metalle, keramische Stoffe oder natürlichen Bestandteilen hergestellt sind.

[0020] Die Partikelgröße des Produkts ist abhängig von seiner chirurgischen oder nicht chirurgischen Anwendung bei Mensch oder Tier, das heißt, daß unterschiedliche Größen für plastische/ästhetische und rekonstruktive Chirurgie benötigt wird, wie für Stressinkontinenz, gastroenterologischem Reflux und andere Krankheiten. Die Größenverteilung ist angegeben in "1 Micrometer" oder größer. Die Produkte können auch auf nicht chirurgischer Basis angewendet werden, wie im Falle von Wund-/Verbrennungsabdeckungen.

[0021] Die Produktzusammensetzung bezüglich der Transport-, Zufuhrflüssigkeit ist abhängig vom spezifischen Körperteil, in den das Produkt implantiert wird. Beispiele für Transportflüssigkeiten sind Wasser, wässrige Puffer, Kollagen (vom Mensch oder Tier), biofermentiertes menschliches Kollagen, Hyaluronsäure (vom Tier, von Pflanzen oder fermentiert), Polysaccharide, PVP oder natürliche/synthetische Öle; ohne sich auf die obengenannten Beispiele für Transportflüssigkeiten zu beschränken.

[0022] Dieses Patent ist ebenso gültig für die genannten Partikel, mit einem leeren inneren Hohlraum, der spezifisch entwickelte (elektronische/mechanische) Produkte tragen kann. Solche eingekapselte (elektronische/mechanische) Produkte können benutzt werden, um spezifische lokale Gewebscharakteristika vom Menschen oder Tier zu erhalten.

[0023] Dieses Patent ist ebenso gültig für die genannten Partikel, welche einen inneren Hohlraum aufweisen, oder Partikel die porös/permeabel sind, so daß es möglich ist, spezifische aktive oder nicht aktive Komponenten einzuschließen, um diese aktiven oder nicht aktiven Bestandteile auf bestimmte Gewebe therapeutisch wirken zu lassen. Beispiele für solche Gewebswechselwirkungen könnten die Behandlung von lokalisierten Tumoren, Gefäßkrankheiten und neurologische Störungen sein. Ein anderes Beispiel ist die Anwendung der Permeabilität/des Hohlraumes des Produktes als Überbringer für bestimmte aktive oder nicht aktive Komponenten, die in dem Hohlraum und in den inneren Kanälen des Produkts eingekapselt sind, um die Partikel als (Neuro-)Transmitter Brücke bei Lähmungserscheinungen bestimmter Nervenstränge oder der Wirbelsäule wirken zu lassen.

[0024] Das Material, aus dem die Partikel oder Mikropshären bestehen, kann spezielle Charakteristika aufweisen, wodurch sie auf Schall, Ultraschall, Magnetische Felder, elektrische Felder, Mikrowellen, Infrarot-, sichtbares Licht, UV-Licht, oder elektromagnetische Felder und Strahlung mit noch kleinerer Wellenlänge reagieren oder mit diesen interagieren.

[0025] Die Reaktivität auf solche Felder kann verwertet werden als Frequenz- oder Feldstärke-abhängige Vibrationen der Partikel an der Implantationsstelle, um die vermehrte Produktion von Bindegewebe zu stimulieren, den gesteigerten Abbau von Fettgewebe, eine Verbesserung oder Änderung des Erscheinungsbildes von Falten, Gesichts- und Körperformen, oder die Stimulierung oder andererseits die Beeinflussung der Funktion, Aktivität oder das Wachstum von Nervengewebe. Oder sie kann verwertet werden, um die Freisetzung, die Ausschüttung oder die Reaktion beladener aktiver oder nicht aktiver Bestandteile der

Partikel auszulösen.

[0026] Die U.K. Patentanmeldung Nr. 2.227.176 von Easak et al. bezieht sich auf eine Mikroimplantationsmethode für das Füllen vertiefter Narben, unsymmetrischer "Orbital floors" und oberflächlicher Knochendefekte in Verfahren der rekonstruktiven Chirurgie, indem Mikropartikel von ca. 20 bis 3.000 Micron verwenden werden, die mit einem geeigneten physiologischen Vehikel und einer hypodermischen Nadel und Spritze injiziert werden können, an einer vorbestimmten Stelle, wie die Basis von vertieften Narben, unter Hautregionen von Vertiefungen und unterhalb des Perichondrium oder Periosternum bei Oberflächenunregelmäßigkeiten von Knochen und Knorpel. Textured Mikropartikel, einschließlich Silicon, Polytetrafluorethylen, keramische Stoffe oder andere inerte Substanzen können benutzt werden. In den Fällen, in denen harte Substanzen erforderlich sind, können biokompatible Materialien, wie Kalziumsalze, einschließlich Hydroxyapatit oder kristalline Materialien, biokompatible keramische Stoffe, biokompatible Metalle, wie rostfreie Stahlpartikel oder Glas benutzt werden. Geeignete physiologische Vehikel, einschließlich Kochsalz, verschiedene Stärkesorten, Polysaccharide, und organische Öle oder Flüssigkeiten wurden vorgeschlagen.

[0027] Das U.S. Patent Nr. 4.803.075 von Wallace et al. bezieht sich auf eine injizierbare Implantatzusammensetzung zur Weichteilvergrößerung, die aus einer wässrigen Suspension eines speziellen biokompatiblen, natürlichen oder synthetischen Polymers und eines Schmiermittels besteht, um die Injizierbarkeit der Biomaterialsuspension zu verbessern.

[0028] Das U.S. Patent Nr. 4.837.285 von Berg et al. bezieht sich auf eine Zusammensetzung, die auf Kollagen basiert, zur Erweiterung und Wiederherstellung von Weichteilen, wobei das Kollagen die Form von resorbierbaren Matrixkugeln hat, mit einer mittleren Größe von ungefähr 50 bis 350 Micron, wobei das Kollagen bis zu 10% des Volumens der Kugeln ausmacht.

[0029] Das U.S. Patent Nr. 4.280.954 von Yannas et al. bezieht sich auf eine Zusammensetzung für chirurgische Anwendungen, die auf Kollagen basiert, das geformt wird durch Kontakt von Kollagen mit einem Mucopolysaccharid unter Bedingungen bei denen sie ein Reaktionsprodukt bilden, und anschließend das Reaktionsprodukt kovalent quervernetzen.

[0030] Das U.S. Patent Nr. 4.352.883 von Lim macht eine Methode bekannt zur Einkapselung eines Kermaterials, in Form von lebendigem Gewebe oder einzelner Zellen, durch Formen einer Kapsel aus polysacchariden Klebstoffen, die geliert werden kann um eine formbewahrende Masse zu bilden, indem man sie Umgebungsänderungen aussetzt, wie pH-Wert-Änderung, oder multivalenten Kationen wie Kalzium.

[0031] Namiki, "Anwendung von Teflon Paste bei Harninkontinenz Bericht von zwei Fällen", Urol. Int., Vol. 39, pp. 280-282, (1984), enthüllt die Anwendung einer Polytetrafluorethylen-Paste Injektion in subdermale Regionen um Harninkontinenz zu behandeln.

[0032] Drobeck et al., "Histologische Beobachtungen von Weichteilreaktionen auf implantierte vielflächige Partikel und Scheiben aus Hydroxyapatit", Journal of Oral Maxillofacial Surgery, Vol 42, pp. 143-149, (1984), beschreibt die Wirkung kurzzeitiger und langzeitiger Hydroxy-Keramik-Implantate auf Weichteile, die subkutan in Ratten und subcutan und subperiostal in Hunde implantiert wurden. Die Erfindungen bestanden aus implantiertem Hydroxyapatit in unterschiedlichen Größen und Formen für die Dauer von sieben Tagen bis zu sechs Jahren um zu bestimmen, ob Migration oder/und Entzündungen auftraten.

[0033] Misiek et al., enthüllt in "Weichteilreaktion auf unterschiedlich geformte Hydroxyapatit Partikel", *Journal of oral Maxillofacial Surgery*, Vol. 42, pp 150-160, (1984), dass das Implantieren von Hydroxyapatit in Form von scharfkantigen Partikeln oder runden Partikeln in Weichteile der Mundhöhlentaschen zu entzündlicher Reaktion am Implantationsort bei beiden Partikelformen führte. Die Partikel wogen jeweils 0,5 Gramm. Die Entzündung bildete sich jedoch schneller an der Stelle zurück, an der runde Hydroxyapatit-Partikel implantiert wurden.

[0034] Shimizu beschreibt in "Subkutane Gewebsantworten in Ratten auf die Injektion feiner Partikel synthetischer Hydroxyapatit Keramik", *Biomedical Research*, Vol. 9, Nr. 2, pp 95-111 (1989), dass subkutane Injektionen und Gewebeverteilung von feinen Partikeln aus Hydroxyapatit in einem Durchmesser von ungefähr 0,65 bis einige wenige Micron, durch Macrophagen in extrem frühen Stadien phagozytiert wurden. Im Gegensatz wurden größere Partikel mit mehreren Micron Durchmesser nicht phagozytiert, aber sie wurden von zahlreichen Macrophagen und vielkernigen Riesenzellen umgeben. Es wurde auch beobachtet, daß die kleinen Gewebsreaktionen auf Hydroxyapatit-Partikel im wesentlichen eine nicht spezifische Fremdkörperreaktion waren, ohne irgendeine Zell- oder Gewebsschädigung.

[0035] R. A. Appel "The Artificial Urinary Sphincter and Periurethral Injections", *Obsterios and Gynecology Reoort* Vol. 2, Nr. 3, pp. 334-342 (1990), ist ein Übersichtsartikel, der die verschiedenen Behandlungsarten von Harnleiter-Schließmuskelschwäche beschreibt, einschließlich die Anwendung von injizierfähigem Material, wie Polytetrafluoräthylen Mikropolymer Partikel, von ungefähr 4 bis 100 Micron Größe mit unregelmäßigen Formen, mit Glycerin und Polysorbat.

[0036] Eine anderes periurethral injizierbares Mittel besteht aus hochgereinigtem Rinderhaut-Kollagen, das mit Glutraldehyd quervernetzt ist und in Phosphatgepufferter Salzlösung verteilt ist.

[0037] Politano et al., "Periurethrale Teflon Injektion bei Harninkontinenz", *The Journal of Urology*, Vol 111, pp. 180-183 (1974), beschreibt den Gebrauch einer Polytetrahydrofluorethylen-Paste, die in die Harnröhre und das periurethrale Gewebe injiziert wird, um diesem Gewebe Volumen zu geben, zur Wiederherstellung der Harnkontrolle bei weiblichen und männlichen Patienten mit Harninkontinenz.

[0038] Malizia et al., "Migration und granulomatöse Reaktion nach periurethraler Injektion von Polytef (Teflon)", *Journal of the American Medical Association*, Vol. 251, No. 24, pp. 3277-3281, June 22-29 (1984), beschreibt, dass obwohl Patienten mit Harninkontinenz erfolgreich durch periurethrale Injektion von Polytetrafluorethylen-Paste behandelt wurden, eine Studie jedoch bei kontinenten Tieren eine Abwanderung von Polytetrafluorethylen-Partikeln von der untersuchten Stelle aufweist.

[0039] Claes et al., "Pulmonary Migration Following Periurethral Polytetrafluoroethylene Injection for Urinary Incontinence", *The Journal of Urology*, Vol. 142, pp 821-2, (September 1989), bestätigt die Untersuchung von Malizia durch den Bericht über einen Fall von klinisch bedeutender Wanderung nach periurethraler Injektion von Polytetrafluorethylen-Paste-Partikel in die Lungen.

[0040] Ersek et al., "Bioplastique: Ein neu beschaffenes Copolymer Mikropartikel verspricht Dauerhaftigkeit für Weichteilerweiterung", *Plastic and Reconstructive Surgery*, Vol. 87, No. 4, pp. 693-702, (April 1991) beschreibt den Gebrauch eines zweiphasigen Copolymer aus voll polymerisiertem und vulkanisiertem Methylmethylopolysiloxan, gemischt mit einem "plasdone" Hydrogel, und angewandt bei Lippenspalten, vertieften Narben durch Windpocken und

Vertiefungen durch Fettabsaugungen, Stimmfalten, und Weichgewebe-Auffüllung dünner Lippen. Man fand, dass die zweiphasigen Copolymer Partikel, weder abgewandert waren noch vom Körper resorbiert worden waren, waren strukturiert und hatten Partikelgrößen von 100-600 Mikron.

[0041] Lemperle et al., "PMMA Mikrosphären für Intradermale Implantation: Teil I. Tierforschung", *Annals of Plastic Surgery*, Vol. 26, No. 1, pp. 57-63, (1991), beschreibt den Gebrauch von Polymethylacrylat-Mikrosphären mit einer Partikelgröße von 10 bis 63 Mikron im Durchmesser, die zur Korrektur von kleinen Fehlern in der Lederhaut dienen, um Falten und Aknenarben zu behandeln.

[0042] Kresa et al., "Hydron Gel Implantate in Stimmbänder", *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Vol. 98, No. 3, pp. 242-245 (March 1988), beschreibt eine Methode zur Behandlung von Stimmbandkorrektur, wenn unzureichende Schließung der Stimmritze vorliegt, die darin besteht, ein geformtes Implantat aus hydrophilem Gel in die Stimmbänder einzuführen, das zuvor zu einer glasartigen, harten Konsistenz getrocknet wurde.

[0043] Hirano et al., "Transcutaneous Intrafold Injection for Unilateral Vocal Cord Paralysis: Functional Results", *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, Vol. 99, pp. 598-604 (1990), beschreibt die Technik von transkutaner "intrafold" Silikon-Injektion zur Behandlung von Stimmritzen-Inkompetenz, verursacht durch einseitige Stimmbandlähmung. Die Silikoninjektion wird dem sich in Rückenlage befindlichen Patienten unter örtlicher Betäubung verabreicht, wobei die Nadel durch den cricothyroiden Bereich eingeführt wird.

[0044] Hill et al., "Autologous Fat Injection for Vocal Cord Medialization in the Canine Larynx", *Laryngoscope*, Vol. 101, pp. 344-348 (April 1991) beschreibt den Gebrauch von autologem Fett als eine Alternative zu Teflon Collagen als Implantiermaterial zur Stimmband-Medialisierung, hinsichtlich seiner Anwendung als Alternative zu einem von nicht-autologem injizierbaren Material zur Stimmband-Auffüllung.

[0045] Mikaelian et al., "Lipoinjection for Unilateral Vocal Cord Paralysis", *Laryngoscope*, Vol. 101, pp. 4654-68 (May 1991) beschreibt, dass bei der üblich angewandten Vorgehensweise der Injizierung von Teflon-Paste um die Stimmkraft bei einseitiger Stimmbandlähmung zu verbessern, eine Reihe von Nachteilen hat, einschließlich Atembeschwerden durch zu hohe Injizierung von Teflon sowie eine unbefriedigende Sprachqualität. Dieses Verfahren der Fettinjektion, bei der Fett gewöhnlich aus der Bauchdecke entnommen wird, scheint es dem behandeltem Band eine weiche Masse zu verleihen, während es ihm gestattet, seine vibratorischen Eigenschaften zu bewahren. Das injizierte Fett ist ein körpereigenes Material, das bei übermäßiger Injektion wieder zurückgewonnen werden kann.

[0046] Strasnick et al., "Transcutaneous Teflon® Injection for Unilateral Vocal Cord Paralysis: An Update", *Laryngoscope*, Vol. 101, pp. 785-787 (July 1991), beschreibt die Teflon-Injektion zur Wiederherstellung der Stimmritzen-Kompetenz in Fällen von paralysierender Stimmstörung.

[0047] Das biokompatible Material beinhaltet eine Matrix aus weichen, runden, weitestgehend kugelförmigen, fein getrennten Partikeln aus biokompatiblen keramischen Material, nahe beieinander oder in Kontakt miteinander, das für ein Gerüst oder Gitter für autogenes, dreidimensionales, zufällig angeordnetes, nicht vernarbendes Weichgewebe-Wachstum an der Vergrößerungsstelle sorgt. Das Vergrößerungsmaterial kann homogen verteilt werden, z. B. in einem biokompatiblen, resorbierbaren gleitfähigem Gel Träger, das z. B. ein Polysaccharid einschließt. Dies dient dem besseren Transport des Vergrößerungsmaterials bei der Injektion in die Gewebestelle, an der die Vergrößerung erwünscht

ist. Das Vergrößerungsmaterial ist besonders geeignet für Harnleiter-Schließmuskel Vergrößerung, für die Behandlung von Inkontinenz, zum Auffüllen von Hohlräumen in Weichgeweben, um Weichgewebebläschen herzustellen, für die Behandlung von einseitiger Stimmbandlähmung, und für Brustimplantate. Es kann in oder unter die Haut injiziert werden oder implantiert werden.

Patentansprüche

1. Ein biokompatibles Material für die Zell- und Gewebeimplantation, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Material aus irregulären oder runden, kugelförmigen Partikeln oder Mikrosphären besteht, im wesentlichen nichtresorbierbar, mit halbdurchlässiger, durchlässiger oder poröser äußerer Hülle und einem oder mehreren inneren Hohlräumen.
2. Das Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Zusammensetzung aus natürlichen, metallischen oder synthetischen Material bestehen kann oder aus biologischer Herkunft, insbesondere das gereinigte Zytoskelett einzelliger Algen oder Organismen.
3. Das Material nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen äußere Hülle kompakt, nicht porös und nicht permeabel ist.
4. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel oder Mikrosphären porös sind aber keinen Hohlraum enthalten.
5. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass der innere Hohlraum und/oder die porösen Anteile ein Volumen von mindestens 0,001% bis 99,9% des Gesamtvolumens ausmachen.
6. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Größe der Partikel und Mikrosphären 0,01 Mikrometer bis 100 mm beträgt.
7. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Material resorbierbar ist.
8. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Dichte des Materials zwischen 0,2 und 8,0 liegt.
9. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Material in Größen von mehr als 20 Mikrometer bis 10 mm als Gewebe-Vergrößerungsmaterial verwendet wird.
10. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass die äußere Oberfläche des Materials oder das poröse Material oder die innere Hüllenoberfläche durch kovalente oder nicht kovalente Bindungen verändert ist, mit einer Art oder mehreren Arten molekularer Seitenketten, die in der Lage sind, mit spezifischen Gewebe- oder Zellbereichen Verbindungen einzugehen oder mit subzellulären Bereichen oder mit positiven und/oder negativen, polaren oder nicht polaren Gruppen spezifischer organischer oder nicht organischer Stoffe.
11. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, und 10, dadurch gekennzeichnet, dass die äußere Oberfläche des Materials oder das poröse Material oder die innere Oberfläche der Hülle durch kovalente oder nicht kovalente Bindungen mit Quervernetzungsmitteln verändert ist, mit der Fähigkeit zur Quervernetzung entweder in der Depotflüssigkeit, der Transportflüssigkeit oder am Applikationsort.
12. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, und 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Material in Kombination mit einer Depot-Transport- oder Anwendungsflüssigkeit eingesetzt wird.

13. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit aus Wasser, wässrigem Puffer oder synthetischen oder natürlichen Polymeren in wässriger Lösung besteht, oder aus nicht wässrigen Flüssigkeiten, Kollagen (menschlicher oder tierischer Herkunft), biofermentiertem menschlichen oder tierischen Kollagen, Hyaluronsäure (tierischer, fermentierter oder pflanzlicher Herkunft), Polysacchariden, PVP oder natürlichen/synthetischen Ölen.

14. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass das prozentuale Volumen der Partikel in der Transport-/Anwendungsflüssigkeit zwischen mehr als 0,0% bis 100% variiert. Bei 100% Partikel im Endprodukt ist keine Transportflüssigkeit vorhanden.

15. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, und 14, dadurch gekennzeichnet, dass entweder die Transportflüssigkeit, das Äußere der Partikel und Mikrosphären oder die inneren Poren und der Hohlraum mit ein oder mehreren aktiven oder nicht aktiven Komponenten beladen ist, insbesondere mit Zellen, Zellkomponenten, Stammzellen, immunreaktiven Zellen und Komponenten, Epitopen, Enzymen, Proteinen, Peptiden, Viren, Virusstücken, Mikroorganismen und Ihren Stücken, DNA, RNA, Vektoren, Wachstumsfaktoren, Wachstumsinhibitoren, antiviralen-, antimikrobiellen radioaktiven Komponenten für Alpha-, Beta- oder Gammastrahlung, Sensitizern.

16. Das Material nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Freisetzung oder die Aktivierung der reaktiven Komponenten durch physikalische Kräfte, biochemische Reaktionen und elektromagnetische Felder oder Strahlung ausgelöst wird.

17. Das Material nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Material in Abhängigkeit vom Applikationsort, mit extern angewandten Kräften interagiert und in Vibration versetzt wird, wie durch Schall, Ultraschall, Magnetfelder, elektrischen Feldern, Mikrowellen, Infrarot- oder anderen elektromagnetischen Wellen, um die Produktion von Bindegewebe zu steigern oder den Abbau von Fettgewebe oder Nervengewebefunktionen zu beeinflussen, einschließlich der Funktion der Akupunkturstellen.

18. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass der innere Raum zur Verkapselung oder Behausung einfacher oder komplexer Vorrichtungen genutzt wird, insbesondere Sensoren, Mikrosensoren um biochemische oder andere Parameter zu messen, mikrochirurgische Geräte, Halbleitergeräte, CPUs, Bioreaktorsysteme, Mikromaschinen, Signalsender, Signalempfänger, energieproduzierende und energieaufbewahrende Systeme, oder eine Kombination dieser.

19. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es verwendet wird als zweidimensionaler oder dreidimensionaler Träger und Speichersystem für implantierte Speicherchips, nicht holographische und holographische Informationen, digitalisiert oder nicht digitalisiert. Zusätzliche Anwendung von Radikalfängern in einer Flüssigkeit, einem Gel oder einer Matrix, oder Vakuum verlängert die Haltbarkeit für die gespeicherten Informationen.

20. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es mit reaktiven Stellen ausgestattet ist, die sich an Tumorzeilen und -geweben anlagern um sie zu orten und mit Antitumorstoffen für die Tumor- und Krebstherapie beladen sind.

21. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es durch verschiedene Anwendungsmethoden eingesetzt werden kann, entweder mit oder ohne Transportflüssigkeit, besonders durch Injektion, chirurgische oder nicht chirurgische Implantation oder natürliche Körperöffnungen, Versprühung, Inhalation, Schlucken, Trinken.

22. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es zusammen mit natürlichen oder synthetischen Komponenten für den äußerlichen Gebrauch angewendet wird als kosmetisches Produkt oder als Wirkstoff für kosmetische Produkte.

23. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es nicht für Medizinprodukte verwendet wird, jedoch für kosmetische Körpergewebe-Vergrößerungen.

24. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es für diagnostische Zwecke verwendet wird.

25. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es für humanmedizinische und veterinärmedizinische Indikationen verwendet wird.

26. Das Material nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Implantat für intradermale, subdermale, Schleimhaut-, subkutane oder muskuläre Störungen angewendet wird.

BEST AVAILABLE COPY

40

45

50

55

60

65